

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1898-99. — N° 96.

HÉMO-ALCALIMÉTRIE

THESE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 26 Janvier 1899

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Léon COHADON

Né le 1^{er} Avril 1876, à Saumur (Maine-et-Loire).



LYON

A. REY, IMPRIMEUR EDITEUR DE L'UNIVERSITE

4, RUE GENTIL, 4

Janvier 1899

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1898-99. — N° 96.

HÉMO-ALCALIMÉTRIE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 26 Janvier 1899

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Léon COHADON

Né le 1^{er} Avril 1876, à Saumur (Maine-et-Loire).



LYON

A REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Janvier 1899

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET. DOYEN.
LACASSAGNE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES
MM. PAULET, CHAUVEAU, BERNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.	BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.	OLLIER.
Clinique ophtalmologique.	PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	FOCHIER.
Clinique des maladies mentales.	GAYET.
Physique médicale.	GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique.	PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie.	MONOYER.
Matière médicale et Botanique.	HUGOUNENQ.
Zoologie et Anatomie comparée.	GAZENEUVE.
Anatomie.	FLORENCE.
Anatomie générale et Histologie.	LORTET.
Physiologie.	TESTUT.
Pathologie interne.	RENAUT.
Pathologie externe.	MORAT.
Pathologie et Thérapeutique générales.	TEISSIER.
Anatomie pathologique.	AUGAGNEUR.
Médecine opératoire.	MAYET.
Médecine expérimentale et comparée.	TRIPPIER.
Médecine légale.	POLLOSSON (M.)
Hygiène.	ARLOING.
Thérapeutique.	LACASSAGNE.
Pharmacie.	BARD.
	SOULIER.
	CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes. LAROYENNE.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants.	WEILL, agrégé.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.	LANNOIS, agrégé.
Accouchements.	POLLOSSON (A.)—
Botanique.	BEAUVISAGE. —

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BEAUVISAGE.	ROLLET.	DURAND.	PAVIOT.
CONDAMIN.	ROUX.	DOYON.	NOVE-JOSSERAND
COURMONT.	COLLET.	BARRAL.	BÉRARD.
DEVIC.	BOYER.	MOREAU.	BORDIER.
POLLOSSON (A.)	VALLAS.	PIG.	SAMBUC.
ROCHET.	SIRAUD.		

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. SOULIER, *Président* ; M. LANNOIS, *Assesseur* ;

MM. COURMONT et PAVIOT, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

PRÉFACE

Les moyens d'investigation, dont la science dispose de nos jours, ont singulièrement agrandi le champ des recherches. L'étude du sang qui, il y a quelques années encore, se bornait à des constatations physiques et à quelques connaissances d'analyses chimiques faites sur un liquide sain, tend à prendre un développement plus considérable.

Certains auteurs, en effet, ont trouvé qu'il existait de très étroits rapports entre la composition chimique du liquide hématique et la résistance de l'organisme aux infections, tout aussi bien qu'avec les troubles morbides dont celui-ci peut être atteint.

Parmi les modifications chimiques que le sang peut subir, il en est une qui, jusqu'ici, semble avoir été peu étudiée, quoique depuis fort longtemps connue : nous voulons parler de la variation de l'alcalinité. Peut-être la raison en est-elle dans l'absence de procédé clinique à la fois simple et pratique qui permette d'évaluer ces variations. Nous

avons pensé qu'il pourrait être utile d'étudier dans la présente thèse les différentes méthodes qui, jusqu'ici, ont été suivies dans la recherche de l'alcalinité et, au besoin, de présenter un nouveau procédé réellement applicable au lit du malade.

Nous croyons que cette étude présentera un certain intérêt à l'heure où M. le professeur Soulier, qui a bien voulu nous confier ces recherches, appelle l'attention sur les réactions défensives et, particulièrement, sur le point qui nous occupe.

Qu'il nous soit permis de remercier M. le professeur Guinard des bienveillants conseils qu'il nous a donnés.

Dans une première partie, nous rappellerons brièvement :

- 1° La composition du sang ;
- 2° Les causes et la valeur de son alcalinité ;
- 3° La pathologie de cette alcalinité.

Dans une seconde partie, nous exposerons :

- 1° L'historique de l'alcalimétrie ;
- 2° Les procédés actuels ; procédés de laboratoire, procédés cliniques ;
- 3° Critique de ces procédés.

Enfin, dans une troisième partie, nous présenterons une nouvelle méthode, sa technique et les résultats auxquels elle permet d'arriver.

HÉMO-ALCALIMÉTRIE

CHAPITRE PREMIER

DE LA COMPOSITION DU SANG

Avant d'entrer dans l'étude de l'alcalinité du sang, de sa recherche et de son dosage, nous croyons utile de donner ici un aperçu rapide et abrégé des propriétés et de la composition d'un liquide qui va nous occuper, liquide si important dans l'organisme que la définition que Bordeu en avait faite : « Le sang est de la chair coulante », paraît être en dessous de la réalité, les maladies du sang ayant pris à l'heure actuelle une importance infiniment plus considérable que celle qu'elles avaient à l'époque où Bordeu écrivait ainsi.

Le sang est un liquide visqueux, épais, facilement et rapidement coagulable, réserves faites des cas nombreux et variés où une intoxication (et par ce mot il faut entendre non seulement les intoxications chimiques, mais aussi les intoxications dyscrasiques ou pathologiques) vient modifier cette propriété. Tous les auteurs qui l'ont étudié lui ont tou -

jours trouvé une réaction alcaline au tournesol. Essentiellement, il se compose d'éléments figurés nageant dans un liquide tenant en dissolution des sels, des gaz, des matières organiques d'une grande complexité. Nous nous permettons d'emprunter ici au *Traité de chimie physiologique et pathologique* de M. Hugounenq un tableau représentant la composition de 1 litre de sang, pris à un homme de vingt-cinq ans, et aussi quelques analyses de G. Schmidt. Les chiffres contenus dans ce tableau, page 9, nous donneront d'importants éléments pour l'étude de l'alcalinité et pour l'appréciation des procédés alcalimétriques jusqu'ici employés.

De l'examen des trois analyses qui précèdent résulte ceci : que le sérum et les globules contiennent chacun une grande variété de substances, acides et bases combinés en proportions variables, incomplètement saturés ; que les bases principales, savoir potasse et soude, sont très inégalement réparties, la potasse abondant dans les globules, le sérum ne contenant presque que de la soude, que ces deux bases, existant en quantités plus que suffisantes pour neutraliser le chlore, les acides sulfuriques et phosphoriques demeurent, dans de certaines proportions, libres.

Ce que ces analyses ne font pas connaître, c'est que ces bases libres sont dans le sang combinées avec de l'acide carbonique, dont elles sont pour ainsi dire les vecteurs, à l'état de carbonates neutres, de sesqui ou de bicarbonates facilement dissociables ; et, secondement, qu'il existe, de par les processus physiologiques ou pathologiques, dans le sang, une infinité de substances organiques, libres ou combinées de façon encore peu étudiée, dont la simple

Composition chimique du sang (HUGOUNENQ).

1000 grammes. Densité, 1,0599.

GR.		GR.	
Globules	513.02	Plasma	486.98
Eau	349.69	Eau	439.02
Résidu fixe	163.33	Résidu fixe	47.96
Hémoglobine et albumines	159.59	Fibrinogène	3.93
Sels minéraux	3.74	Albumine	39.89
Cl 0.898	KCl 1.887	Sels minéraux	4.14
SO ⁴ H ³ 0.031	SO ⁴ K ² 0.068	Cl 1.722	KCl 0.175
PO ⁴ H ³ 0.695	PO ⁴ HK ² 1.202	SO ⁴ H ² 0.036	NaCl 2.701
K 1.586	PO ⁴ HNa ² 0.325	PO ⁴ H ³ 0.071	SO ⁴ K ² 0.137
Na 0.241	Na ² O 0.175	K 0.153	PO ⁴ HNa ² 0.132
(PO ⁴) ² Ca ³ 0.048	(PO ⁴) ² Ca ³ 0.048	Na 1.661	Na ² O 0.746
(PO ⁴) ² Mg ³ 0.031	(PO ⁴) ² Mg ³ 0.031	(PO ⁴) ² Ca ³ 0.145	(PO ⁴) ² Ca ³ 0.145
O ² 0.206		(PO ⁴) ² Mg ³ 0.106	(PO ⁴) ² Mg ³ 0.106
TOTAL	3.736.	O ²	0.221
		TOTAL	4.142.

Composition des globules sanguins (SCHMIDT).

1000 grammes de globules humides contiennent :

Eau	681.63		
Solides. 318.37.	{	Albuminoides	296.07
		Hématine	15.02
		Chlorure de potassium	3.679
		Sulfate	0.132
	{	Phosphate basique de potas.	2.343
		— — de sodium	0.633
		Phosphate tricalcique	0.694
		Phosphate trimagnésique	0.060
		Soude	0.341

1000 grammes de plasma renferment :

Eau	901.51	Fibrine	8.06	Albumine et extractifs	81.92
Sels minéraux	{	8.51.	{	Chlorure de sodium	5.546
				— potassium	0.359
				Soude	1.532
				Phosphate de sodium	0.271
				Phosphate de calcium	0.298
				Phosphate de magnésium	0.218
				Sulfate de potassium	0.281

énumération nous entraînerait hors du cadre de la présente étude : nous nous bornerons à citer le sucre, la cholestérine, la lécithine, l'urée, l'acide urique, l'hémoglobine et ses produits d'oxydation ou de régression, les matières grasses et, plus particulièrement, les acides gras, sous forme, les uns de graisses neutres (oléine, stéarine), les autres de savons alcalins (oléate palmitate, stéarate de sodium), ou à l'état d'acides libres, malgré l'alcalinité du sérum, comme l'a établi M. Berthelot.

Ce coup d'œil, jeté de manière succincte et rapide sur la composition du liquide hématique, va nous permettre d'entrer maintenant avec des éléments suffisants dans la discussion de ce qu'on appelle l'alcalinité du sang, ou encore, comme disent plus volontiers les auteurs allemands, sa capacité basique.

Des causes et de la valeur de l'alcalinité du sang

Or donc, le sang est alcalin. Que l'on ouvre un traité de physiologie quelconque, un livre de chimie organique, un ouvrage d'hématologie et on ne manquera pas de trouver, parmi les caractères physiques du sang, la mention : réaction alcaline, et quelquefois un chiffre d'évaluation de la valeur de cette alcalinité. Et cependant, de temps en temps, on trouve écrit le mot : hém-acidimétrie on entend parler d'acidité du sang ; comment comprendre ces mots, comment en concilier l'idée avec cette affirmation de tous les auteurs : « L'alcalinité du sang est réelle ; elle varie dans des limites assez considérables, mais elle ne disparaît jamais. »

Et d'abord, en fait d'alcalinité et d'acidité, nos connaissances sont de convention ; nous accordons la réaction alcaline aux substances qui bleussent le tournesol rouge, nous considérons comme neutres les corps qui n'agissent point chimiquement sur cette teinture ; ce qui n'empêche pas qu'il existe une foule de produits incapables de modifier les réactifs indicateurs, et cependant fort susceptibles de se combiner par exemple à des molécules d'acides ou de corps halogènes. D'ailleurs, comme le fait fort bien remarquer M. Drouin, la liste des substances de réaction alcaline ou de réaction acide varie avec la nature du réactif indicateur qui a servi à la dresser : le bleu soluble de Poirrier, qui peut servir de coloré témoin, rougit par les alcalis libres et bleuit par les sels à acide faible et les carbonates alcalins, leur donnant ainsi une réaction acide, alors que ces carbonates agissent en base vis-à-vis du tournesol ; la phtaléine de phénol au contraire se décolore en présence du bicarbonate sodique comme par l'action d'un acide ; on pourrait citer d'autres exemples ; le chlorhydrate de rosaniline, entre autres, qui demeure inaltéré au contact de certains sels qui rougissent le tournesol. La solution d'acide borique rougit le tournesol et, comme les alcalis, brunit le curcuma.

La réaction alcaline est donc variable avec le réactif indicateur ; aussi pouvons-nous maintenant comprendre pourquoi R. Maly, qui a copieusement disserté sur ce sujet, disait : « Le sang est un liquide acide, de fonction acide, quoique de réaction alcaline. » Car, en fait, lorsqu'il ajoutait de la soude caustique au sang, et qu'ensuite il titrait ce mélange, il obtenait un résultat tel qu'il était évident qu'une certaine partie de la soude caustique avait

été fixée et salifiée : donc le sang était de fonction acide.

Qu'entendre alors par alcalinité du sang ? Pour certains expérimentateurs, Noorden, Burckhardt, Meyer, Raimondi, etc., qui ont opéré par les procédés gazométriques, le titre de l'alcalinité était mesuré par le poids de soude ou de potasse contenues dans le sang susceptibles d'absorber de l'acide carbonique par la combustion intracellulaire, et de la dégager par la respiration ou sous l'action du vide, de l'ébullition ou de l'aspiration, *extra corpus*, et l'alcalinité du sang était précisément ce fait de contenir des bases susceptibles de se transformer facilement, *intra aut extra corpus*, de carbonates en bicarbonates et inversement. Nous reviendrons sur cette manière de voir lorsque nous parlerons des procédés hémocalcalimétriques.

Mais pour le plus grand nombre des auteurs qui ont étudié ce sujet, l'hémo-alcalinité était chose différente, ceci résultant de leur manière d'opérer ; et comme, pour des raisons que nous étudierons plus loin, les procédés volumétriques de fluides gazeux n'ont pu entrer dans la pratique, nous sommes obligé d'abandonner la manière de voir de MM. Noorden, Raimondi, Meyer, etc., en faveur de celle de MM. Lépine, Lassar, Lœvy, etc.

A rigoureusement parler, les procédés des premiers nous semblent préférables à ceux des seconds qui, d'une manière générale traitent du sang par un acide fort et mesurent la quantité de cet acide saturée par les sels hématiques. Et nous expliquons notre préférence par deux considérations, savoir :

1° L'estimation de l'alcalinité par ces procédés doit varier avec la nature des acides forts employés.

2° Nous ignorons encore les véritables propriétés physiologiques des sels alcalins du sang et, jusqu'ici les plus intéressants de ces sels semblent être les carbonates, en raison de leur rôle vecteur d'acide carbonique ; ce serait donc cette propriété qu'il serait utile de mesurer plutôt que la quantité absolue de carbonates sodiques ou potassiques présents dans le sang.

Il faut revenir sur la première considération. L'estimation peut varier avons-nous dit, avec la nature des acides forts utilisés pour le dosage des carbonates. Ces acides ont été jusqu'à présent : l'acide phosphorique, l'acide sulfurique, les acides oxalique et tartrique.

Or, à quoi est due cette réaction alcaline qui nous occupe ? tous les auteurs, ou peu s'en faut, sont unanimes à répondre : à des carbonates et à des phosphates ou des phospho-carbonates de soude et de potasse. Si l'acide employé décompose les carbonates seuls, on obtiendra une certaine valeur ; s'il agit au contraire sur les phosphates et les carbonates, le chiffre trouvé sera augmenté ; et si encore la solution acide était de nature incapable à déplacer l'acide carbonique de ses combinaisons, comme l'acide cyanhydrique par exemple, on trouverait qu'en définitive l'alcalinité du sang n'existe pas d'une manière absolue et que, au contraire, du fait de l'excès d'acide carbonique de ses bicarbonates, et de l'existence d'acides gras libres dans sa composition, il est apte à saturer une certaine quantité de base caustique, et ainsi serait expliquée l'opinion de R. Maly et de quelques hém-acidimètres ainsi que serait mesurée et vérifiée la capacité acide du sang.

En résumé, le sang normal possède vis-à-vis des acides forts et de certains réactifs colorés, la propriété basique,

et cette propriété lui est conférée par les carbonates natroïdiques, comme eût dit Baudrimont, et par certains phosphates tribasiques. Mais, de plus, ce même sang possède aussi une capacité acide ; il est capable de satisfaire des bases caustiques ; cette acidité, il la doit, d'après Schützenberger à du phosphate disodique, au bicarbonate de sodium et à l'acide carbonique libre ; nous ajouterons aussi les acides gras libres que M. Berthelot a trouvés en suspension dans le sérum.

Quoi qu'il en soit et pour en revenir à l'opinion des hëmo-alcalimètres par solution acide, nous dirons que, d'une façon conventionnelle, la valeur alcalimétrique d'un sang sera mesurée par sa capacité à saturer une solution d'un acide déterminé, et nous passerons enfin à quelques considérations sur la physiologie et la valeur de l'alcalinité ainsi définie.

De la valeur de l'alcalinité. — D'une manière générale, l'alcalinité du sang, mesurée par quelque procédé que ce soit, est représentée par des valeurs extrêmement diverses, variant à l'état normal suivant les observateurs, les moments, les procédés, les âges, les sexes, les conditions physiologiques des patients et, comme nous le verrons plus loin, variant aussi suivant le tempérament et la pathologie.

D'après M. Drouin et différents auteurs, et quoique les résultats soient assez discordants, il y aurait lieu de croire par exemple que le sang contenu dans les artères est plus alcalin que celui contenu dans les veines. Peut-être, dans ce cas, son acidité est-elle simplement augmentée par la grande quantité d'acide carbonique dont il s'est chargé

pendant son parcours dans les capillaires. D'autre part, les femmes, les vieillards et les enfants seraient moins riches en alcalins que les hommes adultes. Un jeûne prolongé agirait dans le même sens que la sénilité.

Dans l'ordre des modifications que l'on a relevées par l'effet de l'exercice de nos fonctions physiologiques, la digestion stomacale pendant laquelle se produit une sécrétion acide aurait pour résultat une augmentation et, au contraire, la digestion intestinale une diminution de l'alcalinité. La fatigue musculaire, par suite probablement de l'intensité des combustions auxquelles a donné lieu l'exercice de la motilité, de la surproduction d'acide carbonique, de déchets organiques, d'acide lactique particulièrement, diminuerait considérablement le quantum des alcalins disponibles.

A la suite de recherches d'un genre différent, Strasser a constaté que les bains froids augmentaient l'alcalinité du sang et l'acidité de l'urine; les bains chauds, au contraire, exagéreraient les acidités de ces deux humeurs.

Variations pathologiques.— A Munich, Karkunfel, étudiant cliniquement, est arrivé à ces résultats; chez les fébricitants, les valeurs alcalimétriques sont plus faibles après la fièvre qu'avant et plus faibles encore pendant la fièvre qu'après. Les abaissements du taux d'alcalinité sont sans rapports avec la température. Lorsque la mort est survenue, ce taux a baissé progressivement et assez régulièrement *usque ad mortem*. En outre, d'après ses constatations, anémiques et cachectiques auraient une alcalescence basse. Strasser et Kuthy arrivent aux mêmes conclusions que Karkunfel.

Fodor, de son côté, a établi que dans les infections l'alcalinité a diminué progressivement jusqu'à la mort, mais aussi que, si la guérison survient, l'alcalinité se relève progressivement et finit par arriver et se maintenir à un taux supérieur à la normale. Et, de cette observation il nous semble intéressant de rapprocher cette autre du même auteur, que les alcalins augmentent la résistance du sujet à l'infection ; de même Bonaduce, à la suite d'expériences où il étudiait la valeur du sérum sanguin, comme milieu de culture pour les micro-organismes, a établi que les deux termes : résistance à l'infection et alcalinité du sang, marchaient de pair et variaient parallèlement.

Zagari et Innocente sont positivement du même avis, et, dans des séries d'expériences, où ils diminuaient l'alcalinité du sang par l'usage interne d'acide tartrique, d'alcool, et de chloral, ont vu la résistance à l'infection diminuer proportionnellement.

Dans sa thèse, M. Drouin constate que l'alcalinité est diminuée par la fièvre et l'acidité augmentée par le rhumatisme, le diabète. Lœvy trouve une augmentation de l'alcalescence dans le diabète, la néphrite, l'endocardite septicémique. Il n'y a peut-être pas contradiction entre ces deux auteurs, d'une façon aussi réelle qu'apparente.

Cependant M. Hugounenq dit que l'alcalinité du sang est abaissée de près d'un tiers dans le diabète.

Enfin, pour résumer tout ceci, nous dirons qu'il semble que l'alcalinité du sang soit diminuée dans la fièvre, la leucémie, les anémies et tous les états cachectiques. Quant aux maladies infectieuses, diphtérie, charbon, choléra, scorbut, diabète, rhumatismes articulaires aigus et chro-

niques, urémie, elles sembleraient agir dans le même sens et, tout en augmentant la quantité totale des sels du sang, diminuer sa capacité basique.

Nous donnons enfin, pour terminer, un tableau des valeurs normales de l'alcalinité de 100 grammes de sang, évaluées par divers auteurs, en soude caustique :

Mya et Tassinari.	400 milligrammes NaOH
Jaksch.	260-300 milligrammes
Fr. Kraus.	226 —
Landois.	218 —
Peiper	182-218 —
Jeffries.	200 (minim. 160, max. 250)
Drouin.	206 milligrammes
Hugounenq.	100-200 milligrammes

CHAPITRE II

DE L'ALCALIMÉTRIE DU SANG

Considérations générales. — Que le sang soit un liquide de réaction alcaline au tournesol, cela est un fait qui certainement est connu et admis de tous depuis fort longtemps, et les procédés qualitatifs pour rendre évidente à l'œil cette réaction ont été employés par une foule d'expérimentateurs. Ces démonstrations qualitatives se sont presque toujours faites au moyen de réactifs colorés, dont la teinte vire sous l'influence de la basicité ou de l'acidité des corps mis en leur présence, et, parmi ces réactifs, le tournesol a été le préféré de la plupart de ceux qui se sont livrés à cette recherche.

Kühne, par exemple, dès 1865, pour ne pas être gêné par la couleur propre et l'opacité du sang, en versait une minime quantité, de 1 à 2 grammes, par exemple, dans un petit récipient en papier non collé auquel il avait, par avance, donné la forme d'une demi-sphère creuse, en le moulant, tout mouillé d'eau, dans un moule à balles. Il plaçait ensuite sa petite cuiller de papier remplie de sang dans un verre de montre presque rempli d'eau : les sels du sérum dialysaient alors de la cuiller dans le verre de montre, et, un moment après, on pouvait, par l'addition

d'un peu de tournesol rougi, constater que le liquide avait une réaction alcaline.

Utilisant un procédé infiniment plus simple, Mosler, en 1872, mélangeait directement le tournesol au sang et, malgré les mauvaises conditions d'observation causées par l'opacité et la couleur intense de son mélange, constatait un bleuissement marqué de son réactif indicateur.

Il est vrai que Mosler opérait sur du sang leucémique, dont la faible coloration propre devait certainement favoriser ses recherches; il serait également vrai de dire que la faible alcalinité constatée depuis par différents auteurs dans la leucémie, devait contre-balancer le précédent avantage.

Liebreich agissait différemment et, par son procédé, première et grossière ébauche des méthodes quantitatives qui nous intéressent, était arrivé à constater une différence dans la valeur alcalimétrique de sangs de différentes origines. Dario-Baldi qui, en 1885, utilisa de nouveau la méthode de Liebreich, put même établir que le sang, pendant la période de la digestion stomacale, était plus alcalin que pendant le jeûne ou la digestion intestinale, et il attribuait ce fait à la sécrétion acide qui se produit pendant le fonctionnement de l'ampoule gastrique. Quoi qu'il en soit, ces deux expérimentateurs se servaient d'une lame de plâtre coulé dans un moule ou plus simplement dans une assiette, la faisaient soigneusement sécher, l'imbibaient ensuite de tournesol, et, de nouveau la desséchaient complètement. Pour l'utiliser ensuite, ils déposaient une goutte de sang sur la surface de ce plâtre; puis ils attendaient un laps de temps suffisant pour que le sérum eût pu être absorbé; les globules sanguins

restaient à la surface et en étaient facilement enlevés par un jet d'eau distillée. Il demeurait alors une tache dont la coloration et l'intensité de teinte permettaient certaines appréciations.

De nouveau Renzi et Marotta utilisèrent cette vieille méthode, mais ils la modifièrent légèrement, de la façon suivante :

Ces auteurs préparaient une masse de plâtre d'épaisseur déterminée, la desséchaient, et, s'en servant alors comme d'un filtre, essayaient sur le papier de tournesol la réaction du sérum qui, par imbibition, avait traversé la lame de plâtre sur laquelle une quantité indéterminée de sang avait été versée.

Enfin, ces procédés d'analyse qualitative furent modifiés, variés par une foule de chercheurs, les uns essayant les papiers buvards, les autres les papiers imperméabilisés. Tout ceci serait sans grand intérêt pour nous si de ces dernières méthodes n'étaient nées quelques modifications aptes, dans une certaine mesure, à l'évaluation quantitative. Car, il ne faut pas le perdre de vue, et malgré quelques résultats obtenus par Liebreich et ses imitateurs, nous n'avons point encore vu de mesures quantitatives. Et si le dosage réel de l'alcali dans le sang n'est pas pratiqué d'une manière courante, cela tient peut-être à ce que, jusqu'ici l'attention n'a été que médiocrement attirée sur l'importance de ce sujet ; mais aussi à ce que les procédés ne sont exempts ni d'embarras, ni de complexité, ni parfois de difficultés.

Aussi avant d'entrer dans la description des multiples méthodes jusqu'ici préconisées (et cette multiplicité même démontre leur imperfection), nous proposons-nous de

donner quelques considérations générales qui ne nous paraissent pas sans utilité.

Et, tout d'abord, un procédé quel qu'il soit est propre à la clinique ou bien au laboratoire, mais très rarement aux deux à la fois. Le procédé de laboratoire prend son temps, sa place, suivant les besoins ; il peut sans inconvénient user de grosses masses de matières, porter ses investigations sur une respectable quantité de substance ; il lui est loisible de compliquer les appareils, de multiplier les réactifs ; il est vrai qu'il peut amener à des résultats d'une remarquable exactitude, et son emploi est indispensable pour la détermination de valeurs qui serviront de bases fixes, de points de repère desquels pourront plus ou moins s'écarter les chiffres donnés par le procédé clinique. Celui-ci, en effet, ne doit pas avoir la prétention d'arriver à une absolue exactitude ; il donnera de fort utiles indications, des valeurs relatives et souvent comparables à la seule condition d'être pratiqué par un expérimentateur soigneux et surtout par les mêmes mains. Mais la caractéristique du procédé de clinique doit être la simplicité. On ne saurait croire combien la moindre complication, l'usage du microscope, d'un vernier, d'une burette graduée, d'une balance, de plusieurs réactifs, etc., arrêtent et détournent ceux qui n'ont pas eu une éducation scientifique de laboratoire. C'est regrettable, mais cela est ainsi.

Mais dans l'hémo-alcalimétrie le procédé de laboratoire n'est de mise que pour de rares analyses, d'autant plus rares que l'attention n'est plus seulement portée sur les modifications de l'alcalinité dans les maladies d'une manière générale, mais bien plus sur ses variations chez

le vivant, dans des laps de temps peut-être très courts et à de nombreuses reprises. Or, le procédé de laboratoire, pour donner les résultats qu'on est en droit d'attendre de sa fréquente complication, doit disposer d'un certain volume de sang. A l'heure actuelle, la saignée, bien déchue de sa splendeur passée, n'est plus pratiquée que dans de rares et précises indications. Et comment se procurer du sang ? Quel est le chef de service qui vous autorisera ou s'autorisera à saigner, même de façon économe, ses cachectiques ? Quel autre que M. Dyès vous tendrait le bras de ses chlorotiques ? Et le malade lui-même consentira sans doute à subir une piqûre d'épingle à un doigt, sans se croire obligé de se laisser ouvrir une veine pour une recherche d'un intérêt plus scientifique que pratique ; et, que l'on opère au bistouri ou à la seringue de Pravaz, c'est toujours, quelque parfaite que soit notre tranquillité aseptique, faire courir un risque et un danger non négligeable à l'opéré. Aussi-bien, un procédé hémocalcimétrique qui nécessite l'emploi d'une quantité de sang supérieure à quelques gouttes n'est et ne peut être pratique ; le véritable procédé clinique ne doit user que du sang fourni par une piqûre, cette lésion étant la seule qui sera consentie à plusieurs reprises par le malade. Le coup de lancette dans la pulpe du doigt ou au voisinage du bord unguéal, proposé par certains auteurs, nous semble même devoir être laissé de côté, car il crée un petit traumatisme non facilement renouvelable.

Et maintenant, une foule d'autres considérations doivent entrer en ligne de compte. Où et dans quelle partie du sang faut-il doser l'alcalinité ? Est-ce dans le sérum, dans le plasma, dans les globules, ou encore dans le sang total ?

Les avis sont fort partagés. D'un certain côté, doser les sels du sérum est facile ; la coloration du milieu, peu appréciable, masque à peine la réaction colorée qui serait difficilement visible dans le sang total ; d'un autre côté, on opère sans souci des modifications du liquide ; coagulation par exemple et variations d'alcalinité.

En effet, du consensus unanime des expérimentateurs, la valeur de l'alcalinité d'un sang varie rapidement, aussitôt qu'il est extrait des vaisseaux, fait qui est diversement expliqué, les uns admettant une décomposition acide des éléments organiques, les autres des modifications dans l'état des sels. Quoi qu'il en soit, l'alcalinité d'un sang diminue progressivement depuis le moment où il est exposé à l'air libre, jusqu'au moment où la décomposition putride s'empare de lui. Or, il est bien évident que le dosage fait sur le sérum seul, après coagulation, n'est plus influencé par ce phénomène qui a eu déjà tout le temps de se produire.

Mais, si on veut bien se reporter au tableau de la composition du sang, de M. Hugounenq, on y verra que les globules contiennent des sels à réaction alcaline, particulièrement des phosphates sodiques et potassiques et du carbonate de soude, les premiers s'élevant à 1 gr. 202 et 325 milligrammes par litre, et le second ayant une teneur en base caustique de 175 milligrammes. Et comme, d'autre part, l'alcalinité du sérum est représentée simplement par du phosphate sodique, 132 milligrammes et de la soude caustique, 746 milligrammes, sous forme de carbonates, et que, enfin, à l'heure actuelle, nous ignorons si les variations de ces alcalinités sont concomitantes, dépendantes ou non l'une de l'autre, on se demande de quel droit,

si ce n'est celui de la convention, on évalue l'alcalinité d'un sang d'après celle seule de son sérum et non d'après une analyse portant sur la totalité du liquide hémétique. D'ailleurs, Lœvy, en 1893, et de nouveau en 1894 a vivement insisté sur les considérables différences que l'on obtenait pour la valeur alcalimétrique, si l'on agissait avant ou après la dissolution des globules. Il recommande donc d'agir sur le sang laqué, c'est-à-dire le sang dont les globules, par un artifice quelconque tel que la congélation et la décongélation successives, ont été dissous dans le sérum. Il enregistre une considérable augmentation du chiffre représentant l'alcalinité du sang, en employant le *modus faciendi* dont nous venons de parler, sur celui que l'on obtient par le titrage du sérum seul.

Ces résultats ne sont pas faits pour nous étonner, et il suffit de considérer ce que nous avons dit plus haut sur la composition des globules rouges, pour en saisir la raison.

Et puis encore, comme nous l'avons dit plus haut, celui qui veut faire de l'hémo-alcalimétrie doit s'attendre à de certaines difficultés pour obtenir ce sang ; il est pauvre de sang ; pourquoi alors diminuer de moitié cette masse déjà si réduite, en en séparant le coagulum, et pourquoi diminuer aussi volontairement la quantité de sels qu'on aura à doser, quantité singulièrement minime, peut-être à peine pondérable ? Nous repousserons donc les procédés qui séparent les éléments du sang en utilisant seulement le sérum pour la mesure alcalimétrique.

Nous aurons à étudier plus loin d'autres procédés pour l'application desquels une petite quantité de sang doit être diluée, à seule fin de la pouvoir diviser par quantités égales entre différentes solutions acides de titre différent. Il nous

semble que cette manière d'agir diminue les chances d'exactitude en proportion de la dilution de la liqueur. D'ailleurs, à propos de chaque procédé que nous présenterons au lecteur, nous aurons soin de montrer, aussi exactement que possible, les difficultés d'application et les reproches dont sont passibles ces différentes méthodes.

Partant d'un point de vue absolument différent du nôtre, un certain nombre d'auteurs ont mesuré non plus la capacité basique, mais au contraire la capacité acide du sang. C'est à ce genre d'évaluations qu'on a donné le nom d'hémo-acidimétrie. Leur étude ne rentre pas absolument dans le cadre de la présente dissertation, et cependant nous présenterons, ne fût-ce que pour compléter nos recherches, quelques-uns de ces procédés. Nous avons longuement montré dans notre première partie ce qu'il fallait entendre par acidité du sang ; aussi bien le lecteur sait-il que, quoique fort indépendantes l'une de l'autre, l'alcalinité et l'acidité du sang ont un point commun, un lien qui les rend, dans une certaine proportion, connexes. Et ce point, ce lien est l'acide carbonique.

Nous avons dit, en effet, que l'alcalinité du sang était due en partie aux carbonates et aux bicarbonates de sodium en dissolution. Mais, d'autre part, comme l'explique Schutzenberger, l'excès d'acide carbonique, des bicarbonates et le troisième atome d'hydrogène non remplacé par de la base caustique dans les phosphates disodiques dont l'acide est trivalent, créent au sang une capacité acide, un certain pouvoir de salifier ladite base caustique. Or donc, celui qui dose cette capacité acide au moyen de la soude, par exemple, obtient un renseignement, à coup sûr imprécis, mais néanmoins utilisable, sur la proportion exis-

tante de bicarbonates et de phosphates disodiques ou dipotassiques qui sont précisément les éléments de l'alcalinité du sang.

Mais la grave objection de l'altération du sang au contact de l'air vient immédiatement se mettre en travers de l'application de cette méthode. Le sang aussitôt libre, l'acide carbonique peut, s'il est libre, se dégager et, de plus, les bicarbonates se dissocier. L'opérateur ne dosera plus alors que les phosphates et les acides gras que M. Berthelot a démontrés subsister en suspension dans le sérum. Ce ne sera plus alors de l'alcalimétrie indirecte, mais des recherches d'un autre ordre.

Or cette même objection de la perte facile du sang en acide carbonique est la pierre d'achoppement d'une classe de procédés alcalimétriques qui, jusqu'ici, ne sont pas entrés dans la pratique, comme nous l'avons dit plus haut ; ce sont les procédés de volumétrie gazeuse, chaudement recommandés par MM. Meyer et Raimondi particulièrement. Assurément, si la méthode était cliniquement possible, les résultats en seraient remarquablement intéressants ; mais hors du laboratoire et de l'expérimentation animale, les difficultés inhérentes à leur mise en pratique les feront forcément rejeter ; leurs auteurs considérant que la connaissance du titre des carbonates et phosphates alcalins est utile à avoir, en raison même de leur propriété de fixer de l'acide carbonique pour le dégager ensuite, proposent, d'une manière générale, de recevoir du sang dans un récipient, de le soumettre à l'action de la machine pneumatique, de la trompe ou de la chaleur, après précautions prises contre l'évaporation et le tout préalablement pesé ; tous les gaz libres s'étant dégagés et les carbonates et

phosphocarbonates alcalins dissociés, une seconde pesée du récipient serait faite et donnerait par différence avec la première le poids du ou des gaz libérés.

Nous le répétons, la gazométrie ainsi comprise n'est pas applicable en clinique, il faut trop de sang ; les pesées sont choses fort délicates ; les appareils nécessaires sont compliqués et coûteux, une machine quelconque à faire de l'aspiration est indispensable, et nous ne voyons guère une trompe à mercure transportée au lit du malade, mais le point sur lequel il faut particulièrement insister est le suivant :

Si, dans ces procédés, on veut éviter les erreurs dues à la modification du sang à l'air libre, il faut de toute nécessité conduire directement ce sang de la veine dans le récipient, et, pour cela, phlébotomiser le patient et adapter une canule à son vaisseau. Tout ceci est impraticable. Et, de plus, les résultats ainsi obtenus seront forcément variables d'une veine à une autre, et seront modifiés par toutes les conditions physiologiques ou pathologiques qui font varier l'épuration respiratoire et les combustions organiques, sans que, d'une manière absolue, la quantité de sels alcalins que l'on cherche à connaître soit proportionnelle au volume de gaz extraits.

En résumé, l'hémo-acidimétrie, les procédés gazométriques nous semblent passibles de graves reproches, et seuls restent aptes à nous donner les renseignements demandés, les méthodes d'après lesquelles on dose directement les sels alcalins dans le sang total.

Nous croyons avoir été déjà trop long dans ces considérations générales. Un mot encore sur les réactifs employés dans ces recherches et nous arriverons enfin à la description des procédés usuels.

Ces réactifs sont de deux ordres. Les uns destinés à saturer la capacité basique ou la capacité acide du sang sont des solutions à différents titres d'acides ou d'alcalis caustiques. Ceux que nous aurons le plus souvent à rencontrer sont, comme acides : le sulfate hydrique, l'acide oxalique, l'acide tartrique qui tous déplacent l'acide carbonique de ses combinaisons ; comme solution alcaline, la soude caustique a seule été employée. D'une manière générale, ces solutions doivent être aussi exactement titrées que possible, puisque c'est d'après leur volume que sont déduits les calculs. De plus, il est convenable d'y faire entrer comme substance active des composés chimiques parfaitement définis, aussi purs que l'eau distillée qui leur sert d'excipient, et, en outre, peu altérables et complètement fixes. Les solutions d'acide tartrique, par exemple, donnent facilement lieu au développement de moisissures.

Les titres de ces solutions devront être non point déterminés simplement par une pesée, mais aussi contrôlés par un titrage volumétrique exécuté avec une grande précision et sur une grande masse du liquide. Les erreurs dues à une mauvaise préparation de ces liqueurs acides ou alcalines seraient en effet multipliées par un coefficient d'autant plus fort que la quantité de sang employée serait plus minime, vu que les résultats sont ensuite rapportés au litre ou au kilogramme.

Quant aux réactifs colorés, comme nous l'avons rapporté au début, le tournesol est celle des matières colorantes à teinte sensible qui a été le plus souvent mise à contribution. Peut-être n'est-elle pas la plus sensible, mais la forte différence d'aspect qu'elle présente dans ses deux états acide et basique est un avantage. De plus, ses

changements de couleur sont aussi bien, sinon mieux visibles à l'éclairage artificiel. C'est, en outre, la plus facile à préparer, à conserver, à se procurer. Quelques précautions sont cependant utiles à signaler dans son emploi. Et d'abord il en faut employer peu. Une trop forte coloration du liquide pourrait gêner dans l'appréciation du passage d'une teinte à une autre. D'autre part, on se sert généralement d'un tournesol amené à la teinte pourpre, état dans lequel, par une égale et minime quantité d'acide ou d'alcali, on l'amène à la modification rouge ou bleue. Mais cet état, favorable pour un essai qualitatif, nous semble cause d'erreur dans la recherche quantitative. Voici pourquoi : une masse quelconque de tournesol, pour être amenée du pourpre au rouge clair, sature une certaine quantité d'acide qui, dès lors, n'est pas employé à la neutralisation des sels basiques et est ensuite compté en trop. La réaction inverse se produit pour amener le tournesol pourpre à sa variété bleue. En fait, nous avons toujours trouvé, en opérant ainsi, des chiffres erronés, dans le sens que nous venons d'indiquer.

Mais, dira-t-on, il suffit de s'arrêter en ramenant un tournesol bleu au rouge, à la teinte pourpre. Cela serait vrai et l'erreur serait évitée si malheureusement cette teinte n'était inappréciable, du fait, particulièrement dans les recherches qui nous occupent, de la présence de l'acide carbonique qui donne une teinte vineuse au tournesol bleui. Nous proposons donc de rougir progressivement la teinture avec des additions ménagées d'acide fort, jusqu'à une teinte claire qui sera précisément celle à laquelle s'arrêtera l'expérimentateur lors du dosage.

La phtaléine du phénol a aussi été utilisée. Cette

matière, incolore en présence des acides, même de l'acide carbonique, vire au violet par un excès de base. Une foule d'autres substances pourraient être employées comme indicateurs ; nous citerons seulement la cochenille, le bois de campêche, l'acide rosolique, solutions qui deviennent violettes par les alcalis et jaunes par les acides ; l'orangé de diméthylaniline, héliantine de Poirrier, qui vire au rouge par les acides minéraux seuls et serait par suite inutilisable avec une solution d'acide oxalique ; la phénacétoline et le violet de méthylaniline ; le bleu soluble de Poirrier qui, rouge en présence des alcalis libres, devient bleu en présence des carbonates et des sels à acides faibles et pourrait, par conséquent, utilement servir dans les dosages acidimétriques où, comme nous allons le voir, on traite le sang par une quantité de soude caustique dont on dose ensuite l'excès.

Enfin, avant de terminer, je rappellerai que les chiffres exprimant l'alcalinité du sang sont, par convention, rapportés et évalués en soude caustique, quelle que soit, en réalité, la base ou le mélange de bases sur lequel on a opéré. Ceci, je le répète, est une affaire absolument de convention et il nous semblerait préférable de donner simplement la quantité d'acide saturée, que de transformer cette quantité d'acide en son équivalent d'une base qui n'entre que pour partie dans la complexe masse des sels à réaction basique.

Des procédés quantitatifs.

Lœvy et Richter, dans des études où ils cherchaient à connaître les variations de l'alcalinité par rapport au

nombre des globules blancs du sang, ont utilisé les méthodes alcalimétriques diverses et leur mémoire rappelle qu'il y a trois sortes de procédés de mesure : l'analyse des bases contenues dans les cendres du sang et leur évaluation en poids ; la détermination de l'acide carbonique libre ; enfin, les méthodes par liqueurs titrées, acidi ou alcalimétriques.

Nous ne voulons point présenter dans un ordre semblable les différentes descriptions et les manuels opératoires de l'alcalimétrie. Nous les diviserons plutôt en deux classes, savoir :

1^o Les procédés de laboratoire ;

2^o Les procédés de clinique et les longues considérations dans lesquelles nous sommes entré au sujet de la différence de but, de résultats, de besoins et d'applications nous permettront, croyons-nous, de justifier cette classification.

Procédés de laboratoire. — Nous nous attacherons peu à l'étude de ces procédés qui ne répondent pas aux besoins des recherches actuelles dans l'ordre pathologique. Le plus général de ces procédés est celui qui est employé généralement pour l'analyse totale du sang. Un volume déterminé de ce liquide est recueilli, pesé, mesuré quant à sa densité ; les parties figurées en sont séparées par un procédé quelconque : centrifugation, dépôt simple et spontané dans le liquide additionné de substances capables de s'opposer à la coagulation, telles qu'extrait de sangsue, paraffinage ou vaselinage du vase, etc. La séparation étant effectuée, on mesure à nouveau par la balance ou par les volumes les deux parties constituantes, puis on procède à une analyse de chacune de ces parties ; à cet effet, l'une et

l'autre sont évaporées à siccité, le résidu sec est pesé ; puis, par une suite d'opérations, on y recherche les éléments constitutifs. Ainsi ont été obtenus les tableaux cités au commencement de ce travail.

Dans un second genre d'analyse, on laisse à la coagulation le temps de se produire puis, de même que précédemment, on dose les éléments dans le résidu sec du coagulum et du sérum.

On peut encore détruire par incinération la masse totale du sang et, reprenant ensuite les cendres par de l'eau distillée, y rechercher les sels.

Nous reviendrons plus particulièrement sur cette méthode de dosage qui permet de substituer à un liquide extrêmement riche en matières organiques et de considérable volume une petite masse de charbon tenant dans ses pores les matières minérales dans toute leur intégrité.

Toutes les méthodes de volumétrie gazeuse rentrent dans cette catégorie de procédés de laboratoire. Nous croyons en avoir longuement et suffisamment montré les raisons : nécessité d'une masse considérable de sang, opération délicate et impraticable sur l'homme pour extraire ce liquide, manipulations compliquées et appareil instrumental, pour ainsi dire inamovible.

M. Schutzenberger dose la capacité acide du sang dans le sérum. A cet effet, il recueille une quantité assez considérable de sang, le mesure, le laisse spontanément coaguler. Il en sépare le sérum, en pèse un volume déterminé, puis y ajoute un volume connu de solution de soude caustique à un titre préalablement déterminé et tel que la quantité d'alcali y contenue soit plus que suffisante pour n'excéder la capacité acide présumée du sérum. Il transforme

ainsi les phosphates disodiques en trisodiques, les bicarbonates et l'acide carbonique libre en carbonates sodiques neutres, les acides gras libres et les graisses en sels gras et en savons. Il titre ensuite avec une solution connue d'acide sulfurique l'excès de liqueur sodique qu'il avait ajoutée. Dans une variante de ce procédé, il prend un volume connu de sérum, y ajoute ensuite et progressivement une liqueur de chlorure de baryum, après avoir versé la soude caustique : les phosphates et les carbonates sont précipités sous forme de sels barytiques insolubles, de la baryte caustique mise en liberté par l'excès de soude, et cette base terreuse est ensuite, après filtration, facilement dosée par l'acide sulfurique.

En employant ce procédé, M. Schutzenberger en arrive à estimer l'acidité du sang à une valeur variant entre 34,8 et 54,4 milligrammes de NaOH pour 50 centimètres cubes de sérum.

Procédés de clinique. — Ces procédés, ou plutôt ceux présentés comme aptes à satisfaire aux besoins de la clinique sont nombreux ; mais, comme on le verra, peu sont réellement applicables ou suffisamment exacts. Il en est d'ailleurs un certain nombre que leurs auteurs ont imaginés en vue de recherches particulières et qui, par conséquent, ne répondent qu'imparfaitement à certains desirata que nous avons exprimés au sujet des applications de l'hémoalcalimétrie à la pathologie.

Nous avons déjà parlé des grossières évaluations de Liebreich.

Dès 1850, Cahen opérait comme il suit : un volume connu de sérum était recueilli, additionné d'une petite quantité de tournesol, puis traité par une solution à titre

connu d'acide phosphorique jusqu'à virage net de la teinture. Un calcul simple faisait ensuite connaître la quantité d'alcali. Ce procédé avait l'inconvénient de nécessiter une assez grosse masse de sang; il fallait, en outre, attendre la coagulation et la rétraction du caillot; nous avons, d'autre part, suffisamment insisté sur l'utilité de n'agir pas seulement sur le sérum, mais, au contraire, sur la totalité du sang. Enfin ce procédé était, sinon inexact, du moins sujet à erreur, en raison de la tri-basicité du phosphate hydrique, le virage pouvant se produire avant la transformation totale des sels à réaction alcaline en phosphates mono-sodiques.

En 1867, Züntz se servait du procédé de Cahen, mais, cherchant à le simplifier, utilisait le sang total et non seulement le sérum. Les mêmes reproches sont applicables, au moins en partie, tant à sa modification qu'au procédé original de Cahen, sans compter que le virage pouvait être masqué par la couleur propre et l'opacité du sang.

En 1874, O. Lassar, de nouveau reprend ce procédé et n'y apporte qu'une peu importante modification. Au lieu d'acide phosphorique, il se sert d'acide tartrique en solution à 7 gr. 50 pour 1000. Nous ne saurions dire si l'emploi d'acide tartrique était un progrès.

En 1878, puis en 1880, M. le professeur Lépine, puis MM. Canard et Garel titraient l'alcalinité du sang de la manière suivante : une forte piqûre était faite au doigt du patient. 1 ou 2 centimètres cubes de sang étaient mesurés, recueillis et versés dans 2 à 3 centimètres cubes d'une solution saturée de sulfate de sodium. Une solution d'acide tartrique ou d'acide oxalique à titre connu était versée dans une pipette graduée à un cinquième de centimètre

cube et de là projetée dans le sang dilué. L'opération était menée lentement et, de temps à autre, une gouttelette du mélange était portée sur un papier réactif indicateur au tournesol. L'expérimentateur s'arrêtait dès que la dernière gouttelette avait rougi le tournesol.

Ce procédé était, nous semble-t-il, un énorme progrès sur ce qui s'était précédemment fait. La quantité de sang à utiliser était relativement très petite, quoiqu'encore trop grande, plus grande qu'il n'eût fallu pour le doigt du patient. Nous nous permettrons seulement de rappeler ce que nous avons dit au sujet du tournesol : ce réactif nécessite un certain excès d'acide pour virer de sa modification bleue à sa variété rouge, d'où peut-être des chiffres un peu forts comme résultats. De plus, l'emploi d'une pipette graduée à un cinquantième de centimètre cube, est un léger inconvénient.

Mya et Tassinari, en 1886, n'ont pas semblé apprécier ce qui nous paraît si louable dans le procédé de M. Lépine. Ces auteurs, en effet, ont employé ledit procédé pour ainsi dire sans autre modification que d'user de 20 à 30 centimètres cubes de liquide sanguin qu'ils mélangeaient à 10 ou 20 centimètres cubes de solution de sulfate de soude à 1 gramme pour 10 grammes d'eau. Ils opéraient aussi par la médiocre méthode des touches successives sur papier de tournesol bleui, et, partant, peu sensible.

L'année précédente, en 1885, M. Landois avait mis en pratique un *modus faciendi* tout différent de ceux que nous venons de voir. Il prenait d'abord dix verres de montre d'égale grandeur, les disposait les uns à côté des autres, puis versait dans chacun d'eux une même quantité, 6 millimètres cubes, de chacune de dix solutions

différentes d'acide tartrique graduées en titre croissant. Les choses étant ainsi disposées, il se procurait le sang à examiner, en prenait d'abord un certain volume et le versait dans le verre de montre qui contenait la solution du plus faible titre ; il essayait la réaction du mélange sur papier de tournesol, puis recommençait cette même opération sur chacun des verres en suivant leur ordre de progression croissante jusqu'à ce qu'il fût arrivé à un verre où la réaction du mélange fût nettement acide.

Il nous semble que l'emploi de dix verres de montre n'était pas une merveille de simplicité ; mais, de plus, l'opération était longue et, croyons-nous délicate. Le sang contenu dans un récipient quelconque avait tout le temps voulu pour s'altérer et varier en valeur alcalimétrique. Nous pensons aussi qu'on ne pouvait guère, dans ce procédé, compter sur autre chose qu'une mesure de variations et non sur une évaluation quantitative véritable, en raison de la difficulté à mesurer les petits volumes.

Quoi qu'il en soit, cela n'a pas empêché MM. Peiper, en 1888 ; Gräber, en 1890 ; John Jaffries, en 1889 et Rümpf, en 1891, d'employer à nouveau ce procédé, avec quelques insignifiantes modifications de détail.

Ce qui est mieux, c'est la proposition faite en 1887 par M. von Jaksh d'un procédé par lui imaginé. Cet auteur, non content de la complication causée dans le procédé Landois par l'usage de dix solutions différentes d'acide tartrique, toutes titrées, et de dix verres de montre, sur-enchérit encore ; il propose de faire usage de dix-huit récipients semblables (il emploie lui-même les verres de montre de Landois) ; de préparer en outre dix-huit solutions progressivement graduées d'acide tartrique ; de verser ensuite

dans chaque récipient 1 centimètre cube de chacune des différentes solutions; ceci fait, il projette dans chacun de ces volumes acides un même volume de sang, savoir un dixième de centimètre cube. Le mélange étant effectué, von Jaksch prend une double série de petites bandelettes de papier tournesol, les unes rouges, les autres bleues. Il en place une paire dans les différents liquides. Il se trouve alors un verre de montre où les bandelettes ont chacune conservé leur teinte. Dans tous les autres, les bandelettes ont viré à la même teinte : les unes rouges primitivement sont devenues bleues et les bleues sont restées bleues dans les verres où l'acide était de concentration insuffisante. Inversement, dans les verres où la solution acide avait été en excès pour neutraliser le sang, les bandelettes rouges avaient gardé leur couleur et les bandelettes bleues avaient viré au rouge.

En définitive, von Jaksch ne fait qu'augmenter la sensibilité du procédé de Landois, mais il en augmente parallèlement aussi la complication. Les mêmes reproches lui sont applicables, et nous ne pensons pas que les dix-huit verres, les dix-huit solutions et les trente-six bandelettes de papier tournesol de von Jaksch puissent entrer dans la pratique courante du laboratoire d'un service clinique.

D'autre part, ce procédé nécessite l'emploi, au minimum de 1 c. c. 8/10 de sang, c'est-à-dire 2 centimètres cubes. Ne semblerait-il pas plus rationnel et probablement plus exact de faire servir directement ces 2 centimètres cubes de sang à un seul et même dosage? Nous croyons qu'on y gagnerait en sensibilité et, partant, en précision.

MM. Swiatecki et Hugo-Winternitz ont cependant employé le procédé de von Jaksch.

Une variante de ce genre de procédés a été employée en 1889, par MM. John Haycraft et Williamson, et aussi par M. Drouin, en 1890. Les deux premiers auteurs usaient de papier glacé découpé en bandes longues et étroites. Chacune de ces bandes était plongée dans un bain acide de titre différent et connu.

Le papier était ensuite séché et conservé. Puis, à l'instar de von Jaksch et de Landois, on portait du sang au contact de ces bandelettes préparées. Comme dans les liquides qui avaient servi à leur préparation était entré du tournesol, les bandes étaient rouges ; un certain nombre portaient après usage un bleuissement marqué. La bandelette de titre immédiatement supérieur à celui de la plus acide qui ait bleui, pouvait-être considérée comme neutre et donnait le chiffre alcalimétrique.

M. Drouin opérait semblablement. La seule différence était que son papier n'était point collé, et se préparait en laissant tomber sur des carrés dudit papier des gouttes en nombre variable d'une solution d'acide oxalique unique. Le premier carré recevait une goutte, le second deux, etc., le dixième dix gouttes. La solution oxalique était préalablement additionnée de teinture indicatrice.

La manière d'opérer de MM. Drouin, John Staycraft et Williamson, si elle est un peu plus simple que celle de Jallach, n'en a pas moins les mêmes inconvénients, avec peut-être un peu de précision en moins.

M. Drouin est encore revenu sur son procédé et l'a modifié légèrement et, ce faisant, l'a rendu identique à celui de Landois, sauf un point qui a évidemment son

mérite, mérite de simplification. L'auteur se procure d'abord une plaque de porcelaine, comme celle dont on se sert pour la peinture à l'aquarelle, plaques qui sont creusées d'un certain nombre de godets, quinze par exemple. Une solution d'acide oxalique contenant 2 gr. 1 pour 1000 est préparée ainsi qu'une autre de sulfate de soude à 20 pour 100. Quelques pipettes ayant été effilées et paraffinées, on en choisit deux qui donnent des gouttes de volume sensiblement égal. Le paraffinage de l'extrémité de ces instruments a pour but de donner des gouttes plus petites et se détachant plus facilement de l'extrémité capillaire qu'elles ne mouillent point et à laquelle elles n'ont, par conséquent, pas d'adhérence.

Une goutte d'acide est alors versée dans le premier godet, deux gouttes dans le second, et l'on suit cette progression jusqu'au quinzième godet. Inversement, ce dernier reçoit une goutte de la solution de sulfate de soude, le quatorzième deux gouttes, le treizième trois gouttes, jusqu'au 1^{er} godet qui en reçoit quinze. Chaque godet contient alors seize gouttes de liquide et contient un volume de liquide sensiblement égal. Un mélange de sang et de solution de sulfate de soude à volumes égaux est alors préparé : chaque godet en reçoit 50 millimètres cubes puis, à l'aide de bandelettes de papier tournesol, la réaction de chaque mélange est successivement examinée.

Le même auteur propose aussi d'additionner du sérum en quantité connue, de la phtaléine du phénol et de doser directement son alcalinité avec une solution sulfurique à 1 gramme pour 1000.

Arrivons maintenant aux procédés de M. Kraus. Cet

expérimentateur, en 1889 et 1890 a pratiqué de l'hémo-alcalimétrie. En fait d'hémo-acidimétrie, R. Maly avait déjà proposé de mêler à du sang, en volume connu, une solution de soude caustique plus que suffisante, de précipiter l'excès par du chlorure de baryum, et de titrer ensuite l'alcali surajouté par l'acide chlorhydrique à 1/1000 en présence de tournesol ou de phano-phtaléine. L'emploi de l'acide chlorhydrique, en raison de sa volatilité, n'était peut-être pas supérieur à celui d'un autre acide, si ce n'est qu'il n'amenait point de précipité supplémentaire en agissant sur la baryte.

M. Kraus a agi tout différemment. Ses procédés, de façon générale, quoique présentés comme aptes à la clinique, nous semblent bien compliqués. Cet auteur, pour mesurer l'hémo-acidité, propose de prendre 10 à 15 grammes de sang, de le mélanger avec quatre fois son poids d'alcool saturé d'acétate de potasse.

Ce réactif précipite toutes les matières albuminoïdes. Une filtration suffit à les éliminer. On mesure alors 20 centimètres cubes du filtratum, que l'on additionne d'un excès connu d'eau de baryte à saturation. La base surabondante est dosée alors avec de l'acide chlorhydrique en présence de phtaléine.

Quant à l'alcalinité, M. Kraus offre deux méthodes de dosage; le premier consiste en ceci : du sang et une solution de sulfate d'ammoniaque sont mélangés, puis soumis à la filtration; le liquide filtré est alors mesuré, puis dosé en présence du tournesol ou d'une matière colorante dérivée de la résorcine, que les Allemands nomment *Lackmoïd*. Le second procédé ne comporte de modification qu'au premier temps opératoire, dans lequel le sang est addi-

tionné de chlorure de sodium en solution concentrée ; on attend alors que les globules se soient lentement précipités et on procède sur le liquide décanté comme dans la première méthode.

Les différentes manières d'opérer proposées par M. Kraus, nécessitent des mesures répétées et une grande quantité de sang, en moyenne 20 grammes. On n'en obtient pas autant d'une piqûre ; de plus, attendre la précipitation des globules dans le mélange de sang et de chlorure de sodium ne paraît guère pratique autre part que dans un laboratoire, mais on opère, il faut le mentionner, sur la presque totalité du sang.

M. Kraus a également utilisé la mensuration des gaz libres du sang, en opérant par pesées. Nous ne reviendrons pas sur ce sujet.

Un procédé assez simple a été préconisé par Schultz-Schultzenstein, et semble réellement assez applicable, en pratique. Il consiste à mesurer d'abord 75 millimètres cubes de sang, à le diluer dans 12 centimètres cubes d'eau distillée neutre. On additionne alors ce liquide de 1 c.c. 5/10 d'acide sulfurique normal à 1 pour 500. La quantité d'acide est assez considérablement supérieur à ce qu'il faut pour neutraliser le sang. On ajoute alors un réactif indicateur et on détermine l'excès d'acide sulfurique au moyen d'une solution de potasse caustique à 1 pour 600.

Enfin, M. Hugouenq offre pour doser l'alcalinité dans le sérum seul le procédé fort simple que voici : à l'aide d'une pipette, 50 millimètres cubes de sérum sont dilués dans 1 centimètre cube d'eau distillée, puis additionnés d'une liqueur sulfurique à 1 gramme pour 1000, jusqu'à

décoloration d'une goutte de phénophtaléine préalablement ajoutée.

Chez l'homme sain, M. Hugounenq a trouvé que l'alcalinité mesurée en acide sulfurique était variable entre 78 à 95 centigrammes par litre de sérum.

CHAPITRE III

DE QUELQUES MODIFICATIONS SIMPLIFIANT LA TECHNIQUE OPÉRATOIRE DANS L'ALCALIMÉTRIE CLINIQUE DU SANG

Les multiples procédés d'alcalimétrie du sang, dont nous venons de présenter la technique dans les chapitres précédents, portent en eux des difficultés d'application qui, sans être réellement bien considérables, tendent à en restreindre l'usage. Nous avons pensé qu'il pourrait être utile de les simplifier, à la fois quant aux calculs et quant aux mesures et à l'instrumentation.

Jusqu'ici, en effet, nous n'avons parlé que de quantités connues du sang ; il est donc indispensable de mesurer ce sang et, à cet effet, d'utiliser des pipettes graduées ; quant aux procédés qui emploient la numération de gouttes de liquide, on peut dire qu'ils doivent, à peu près, forcément manquer d'exactitude en raison de la variabilité extrême de la valeur de la goutte, suivant le diamètre extérieur du tube de la pipette, de la nature, de la densité, de la viscosité du liquide, de sa facilité plus ou moins grande à mouiller ou non les parois dudit tube capillaire.

Or, il est possible de mesurer l'alcalinité d'un liquide sans connaître le volume que l'on en emploie. Il suffit

d'opérer constamment sur des volumes quelconques, mais toujours égaux, de liquide à examiner et de réactifs convenablement préparés. Voici comment : supposons d'abord qu'une liqueur acide ait été préparée, telle que 1 litre de cette solution neutralise exactement 1 litre d'une liqueur alcaline contenant 1 gramme de soude caustique pure par litre. Il est évident qu'un volume quelconque V de la liqueur acide sera saturé par un même volume V de la liqueur alcaline, quelle que soit la valeur absolue de ce volume V .

Si, maintenant, nous prenons un volume inconnu, la capacité, par exemple, d'une pipette non graduée, d'une liqueur alcaline de titre non déterminé, et que nous l'additionnons du même volume de la liqueur acide préparée telle que nous l'avons dit tout à l'heure, ou bien alors le mélange se trouvera neutre, ou bien acide, ou bien alcalin.

Dans le premier cas, le mélange se trouve neutre : on peut alors affirmer que la liqueur alcaline de titre indéterminé que nous voulions analyser a pour valeur alcalimétrique : 1 gramme de soude caustique par litre puisqu'elle a saturé son volume de liqueur acide exactement comme l'aurait fait la solution à 1 pour 1000 de soude caustique préparée en premier lieu.

Si, au contraire, le mélange reste acide, c'est que la liqueur à examiner a une alcalinité inférieure à 1 gramme par litre de soude caustique. Inversement, si le mélange est alcalin en définitive, nous en déduisons que le titre alcalimétrique de la liqueur à analyser est supérieur à 1 gramme pour 1000 de soude caustique.

Supposons cette dernière hypothèse réalisée, le mélange

reste alcalin. Ajoutons alors un second et même volume de liqueur acide, de nouveau les trois cas précédents se trouvent possibles : ou le mélange nouveau se trouve neutre, alors le titre alcalimétrique est égal à 2 pour 1000 ; ou bien il se trouve acide, et, dans ce cas, le titre se trouve entre 1 et 2 pour 1000 ; ou bien enfin le mélange reste encore alcalin, alors le titre est supérieur à 2 pour 1000. La même série d'opérations peut alors être renouvelée jusqu'à ce que l'on arrive à obtenir un mélange neutre ou acide, auquel cas le titre alcalimétrique de la liqueur examinée est précisément représenté, en grammes de soude caustique, par le nombre de volumes V de liqueur acide employés pour arriver à neutralisation ou par une valeur comprise entre ce nombre et ce nombre moins un.

Tout ceci est simple et évident. Mais on peut aussi opérer différemment d'après la même théorie : en diluant la liqueur acide, par exemple, en en mêlant une certaine quantité avec quatre fois cette quantité d'eau neutre. On a alors une liqueur acide telle que cinq volumes neutralisent un volume de solution alcaline à 1 gr. 1000 de soude caustique, d'où il résulte que chaque volume de liqueur acide employé pour arriver à neutralisation d'un volume de liqueur alcaline quelconque représentera 2 décigrammes de soude caustique par litre. La sensibilité du procédé sera ainsi quintuplée.

On pourrait aussi opérer inversement avec des liqueurs alcalines titrées pour doser des acidités inconnues, ou encore pour augmenter la précision de la détermination. Nous croyons avoir suffisamment expliqué la base de cette méthode pour que nous puissions entrer directement dans

la description du manuel opératoire que nous pensons pouvoir être utilement employé en clinique.

Procédé clinique d'alcalimétrie du sang. — Le matériel nécessaire pour la mise en œuvre de ce procédé est extrêmement restreint : une pipette que chacun peut confectionner en quelques secondes, un morceau de papier tournesol et une capsule de porcelaine ou un verre de montre un peu profond, comme il s'en trouve partout, constituent tout ce qu'il faut.

Pour confectionner la pipette, on prend un morceau de tube de verre d'environ 20 centimètres de longueur ; on l'effile à la lampe sur le milieu de sa longueur, et, en séparant les deux morceaux, on obtient deux pipettes utilisables. Il suffit de veiller à ce que l'extrémité capillaire soit assez fine pour que la pipette à demi remplie de liquide par aspiration ne le laisse point s'écouler sans qu'on soit obligé de souffler.

Grâce à cette condition, l'aspiration se fait assez lentement pour que l'on puisse du premier coup et sans erreur affleurer exactement un point quelconque de la pipette. Trois ou quatre traits marqués d'un coup de lime sur l'extérieur de la pipette, à 1 centimètre environ l'un de l'autre, et facilement reconnaissables, en constituent les points de repère.

Un diamètre intérieur du tube de 2 millimètres environ est fort convenable. Une grosse goutte de sang y occupe alors une longueur de 2 à 3 centimètres.

Comme réactifs, il faut avoir une solution de soude caustique ou de carbonate de sodium pur, telle que son alcalinité soit représentée par 1 gramme de soude caustique pour 5 litres, c'est-à-dire 2 décigrammes par litre,

et une solution d'acide sulfurique telle qu'un volume de cette solution sature exactement cinq volumes de ladite solution alcaline. Chaque volume de cette liqueur acide est donc capable de saturer un volume d'une liqueur alcaline au titre de 1 pour 1000. Ces solutions sont faciles à préparer dans un laboratoire et leur titrage doit être fait aussi exactement que possible, ce qui est facile, en dehors de la clinique, puisqu'on peut avoir recours à un chimiste pour les préparer.

Toutes choses étant ainsi établies, le doigt d'un patient ayant été nettoyé et séché, une piqûre faite, on laisse sourdre une grosse goutte de sang et l'on en aspire dans la pipette jusqu'à un quelconque des traits marqués. Ce trait est soigneusement noté : c'est le second ou le troisième, par exemple.

On souffle alors doucement ce sang dans une capsule, puis on aspire d'abord de la liqueur sulfurique jusqu'à ce même trait ; on la souffle dans la capsule et la même opération est répétée encore quatre fois. D'où il résulte qu'on a alors mélangé cinq volumes de liqueur sulfurique avec un volume de sang.

Or, nous venons de dire que chaque volume de cette liqueur acide correspondait à la saturation d'un volume de liqueur alcaline à 1 pour 1000. Comme, d'après les auteurs, l'alcalinité du sang varie entre 1.50 et 4.50 de soude caustique pour 1000, une certaine quantité de la liqueur acide ainsi mélangée sera neutralisée, mais il en restera un excès, puisque les cinq volumes de cette liqueur qui se trouvent actuellement mélangés au sang correspondent à une alcalinité de 5 grammes par litre.

Le mélange s'est légèrement foncé et sa teinte rouge

a fait place à une teinte d'un beau vert. A peine un léger précipité très fin s'est-il formé dans le fond de la capsule.

On constate alors sur le papier tournesol l'acidité dudit mélange. On aspire alors un volume de liqueur alcaline à 2 décigrammes par litre. Ce volume est soufflé et mélangé dans la capsule. On essaye alors la réaction ; elle est encore acide. Un second volume de liqueur alcaline est alors soufflé dans la capsule, la réaction est essayée jusqu'à ce que l'on arrive à neutralisation du mélange.

Or, supposons le sang liquide neutre. Quand on y a ajouté les cinq volumes de liqueur sulfurique, on lui a créé une acidité capable de neutraliser cinq fois cinq, c'est-à-dire vingt-cinq volumes de liqueur alcaline.

Mais le sang étant alcalin a déjà neutralisé une certaine quantité de cette liqueur acide. Il faudra donc moins de vingt-cinq volumes de liqueur alcaline pour amener de nouveau le mélange à neutralité.

Supposons, par exemple, qu'il en suffise de treize volumes pour arriver à ce résultat : nous concluons alors que le sang avait déjà à lui seul neutralisé une quantité de la liqueur acide correspondant à vingt-cinq moins treize, c'est-à-dire à douze volumes de liqueur alcaline. Or, un volume de liqueur alcaline correspondant à 2 décigrammes d'hydrate de soude par litre, douze volumes correspondant à 24 décigrammes, et l'alcalinité de notre sang sera ainsi mesurée et évoluée à 2 gr. 4 par litre en soude caustique.

Tout ceci est assez simple pour qu'il soit, croyons-nous, inutile d'insister davantage. Quelques remarques cependant : lorsqu'on ajoute la solution alcaline, à certain moment il commence à se former un précipité flocon-

neux et léger qui annonce généralement la fin de l'opération ; il faut cependant toujours constater la réaction après chaque addition d'alcali.

Ce procédé n'indique donc que les variations d'alcalinité supérieure d'une manière absolue à 2 décigrammes de soude caustique pour 1000. On pourrait, il est vrai, augmenter sa sensibilité en diluant davantage la liqueur alcaline, mais l'opération serait par là allongée quant à sa durée.

Les avantages de ce procédé sont d'employer une seule goutte de sang ; de permettre d'en employer un volume quelconque, aussi considérable que possible ; de simplifier l'instrumentation au maximum ; de ne nécessiter aucune mesure ni pesée ; d'user seulement de deux solutions réactifs ; d'autre part, les erreurs bien minimes dans l'aspiration des liqueurs titrées ont chance de se balancer réciproquement. Nous croyons donc que cette manière de mesurer l'alcalinité du sang pourra peut-être rendre service à ceux qui voudraient se lancer dans quelques recherches cliniques sur ce sujet.

CONCLUSIONS

En résumé, le procédé que nous présentons est celui de Schultz-Schultzenstein modifié pour être plus applicable à la clinique et nous terminerons ce travail par les conclusions suivantes :

I. — Le sang est un liquide de réaction alcaline au tournesol ;

II. — La valeur alcalimétrique du sang est variable suivant les états physiologiques et pathologiques des sujets examinés ;

III. — Les procédés usités jusqu'ici pour la mesure des valeurs de l'alcalinité sont relativement, difficilement applicables à la clinique. Nous proposons un nouveau procédé simple et facilement applicable au lit du malade.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
SOULIER

Vu :

LE DOYEN,
LORTET

Vu et permis d'imprimer

LE RECTEUR,
G. COMPAYRÉ

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1848. ANDRAL, Recherches sur l'état d'acidité et d'alcalinité de quelques liquides de l'organisme (Compte rendu. Académie des sciences, t. XXVI).
- 1850-1851. CAHEN, Recherches expérimentales sur l'alcalinité du sang (Académie de médecine, t. XV).
1852. LE CANU, Nouvelles études chimiques sur le sang.
1872. MOSLER, Sur la réaction du sang leucémique (Zeitschrift für Biologie).
1874. O. LASSAR Sur l'alcalescence du sang (Archives physiologie, t. IX).
1878. CANARD, Essai sur l'alcalinité du sang (thèse de Paris).
- LÉPINE, Note sur la détermination de l'alcalinité du sang (Société de biologie).
1880. GAREL, Recherches sur l'alcalinité du sang (Société médicale des hôpitaux de Lyon).
1881. SHAFFER, Sur une méthode simple de montrer la réaction alcaline du sang (Journal physiologie, Londres).
1883. MEYER, Recherches sur l'alcalescence du sang (Archives expérimentales de pathologie, Leipzig).
1884. N. RÉALE, Méthode pratique pour examiner la réaction chimique du sang (Journal pharmacie et chimie, Naples).
- CANTANI, Réaction du sang dans le choléra (Centralblatt für Med).
- RAIMONDI, Alcalescence du sang et ses variations (Revue de chimie médicale et pharmaceutique, Turin).

1885. RENZI et MAROTTA, Réaction chimique du sang (Revue clinique et thérapeutique).
- MYA-TASSINARI, Variations de l'alcalescence du sang veineux dans certaines maladies (Archives de la Société médicale, Turin).
1886. NOORDEN, Alcalescence du sang (Archives expérimentales de pathologie, t. XXII).
1887. JAKSCH, Alcalescence du sang dans les maladies (Zeitschrift für kl. Med.
1889. HAYGRAFT et WILLIAMSON, Méthode pour l'évaluation quantitative de l'alcalinité du sang (Centralblatt für Physiologie, 3^e volume).
- JOHN JEFFRIES, Réaction du sang (Boston med. Journal, t. LXX).
- PEIPER, Recherches alcalimétriques sur le sang normal et pathologique (Archives d'anatomie pathologique, Berlin).
1890. FRIED. KRAUS, Alcalescence du sang dans les maladies.
- KLEMPERER et KRAUS, Alcalinité du sang et traitement des états fébriles (Semaine médicale).
- E. GRABER, Diagnostic clinique des maladies du sang (Zeitschrift für Physiologie. Université de Munich).
- W. RUMPF, Recherches alcalimétriques dans les maladies du sang (Kiel).
1891. R. DROUIN, Hémo-alcalimétrie et hém-acidimétrie, thèse de Paris).
- HUGO-WINTERNITZ, Travaux sur l'alcalimétrie du sang (Zeitschrift für Physiologie).
- A. FREUBERG, Sur l'action des acides et des alcalins sur l'alcalescence du sang de l'homme (Berlin).
- W.-H. RUMPF, Recherches sur l'alcalinité du sang (Kiel).
1893. DEVOTO, Sur l'alcalescence du sang (Acad. med. di Genova).
1894. LOEVY et ZUNTZ, Recherches sur l'alcalinité du sang (Archives phys. Bonn).
1895. VON LIMBECK, Sur l'alcalinité du sang (Vienne).
1896. BÉREND, Sur une nouvelle méthode clinique d'évaluation de l'alcalinité du sang (Zeitschrift für klin. Med., Berlin).

- HUTCHINSON, Estimation clinique de l'alcalinité du sang (Lancet, Londres).
 - MEYER, Sur l'alcalinité du sang dans les conditions normales et pathologiques (Riforma med., Naples).
 - RUBINSTEIN, Détermination de l'alcalinité du sang, particulièrement dans le cancer (Saint-Pétersbourg).
 - STRASSEZ et KUTHY, Contribution à l'étude de l'alcalinité du sang et de l'acidité de l'urine (Budapest).
 - H. STRAUS, Alcalescence du sang chez l'homme, variations physiologiques et pathologiques (Zeitschrift für klin. Med., Berlin).
 - TRANSZK, Méthode clinique de l'estimation de l'alcalinité du sang (Archives hongroises de médecine, Wiesbaden).
1898. W. JACOB, Recherches alcalimétriques du sang en santé et en maladie (Greifswald).

